

PCT WELTORGANISATION
INTERNATIONALE ANMELDUNG VER
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT



WO 9603130A1

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :

A61K 31/565, 31/57 // (A61K 31/565,
31:565, 31:70, 31:56) (A61K 31/57,
31:565, 31:70, 31:56)

A.

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

8. Februar 1996 (08.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/02998

(22) Internationales Anmeldedatum:

27. Juli 1995 (27.07.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 26 601.4

27. Juli 1994 (27.07.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STÖCKEMANN, Klaus [DE/DE]; Holsteinische Strasse 33a, D-12161 Berlin (DE).
CHWALISZ, Kristof [DE/DE]; Lobbersteig 7a, D-13505 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, IS, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: USE OF A PROGESTERONE ANTAGONIST AND OF A GESTAGEN FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS OR LEIOMYOMATA UTERI

(54) Bezeichnung: PROGESTERONANTAGONIST UND GESTAGEN ZUR BEHANDLUNG DER ENDOMETRIOSE UND LEIOMYOMATA UTERI

(57) Abstract

The present invention concerns the use of a product containing in combination individual dosage units of a competitive progesterone antagonist and individual dosage units of a gestagen to be sequentially orally administrated (the competitive progesterone antagonist being present in each individual dosage unit in quantities not capable of inducing miscarriage) to produce a medicament for use in the treatment of endometriosis or leiomyomata uteri.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Produkts, enthaltend in Kombination einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und einzelne Dosierungseinheiten eines Gestagens zu dessen sequentieller, oraler Verabreichung, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit, diesen in einer nicht-abortauslösenden Menge enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des Leiomyomata uteri.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

PROGESTERONANTAGONIST UND GESTAGEN ZUR BEHANDLUNG DER ENDOMETRIOSE UND LEIOMYOMATA

5

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Kombinationsproduktes aus einzelnen Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und dazu sequentiell vorgesehenen einzelnen Dosierungseinheiten einer Verbindung mit gestagener Wirkung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der

10 Endometriose oder des Leiomyomata uteri.

Es ist bekannt, daß kompetitive Progesteronantagonisten (Antigestagene = AG's) wie z.B. RU486 (Mifepristone; 11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on) in der Lage sind, die Ovulation in verschiedenen

15 Tierspezies und bei der Frau zu hemmen [1) Uilenbroek J.TH.J (1991): Hormone concentrations and ovulatory response in rats treated with antiprogestagens. Journal of Endocrinology, 129, 423-429; 2) Danforth R. et al (1989): Contraceptive Potential of RU486 by ovulation inhibition: III. Preliminary Observations on once weekly administration, Contraception, 40/2, 195-200; 3) Kekkonen R. et al. (1990):

20 Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogesterin RU486 and synthetic progestin. Fertility and Sterility, 53/4, 747-750; 4) Ledger WL. et al. (1992): Inhibition of ovulation by low dose mifepristone (RU486). Human Reproduction, 7/7, 945-950; 5) Nieman LK. et al. (1987): The progesterone antagonist RU486: A new potential new contraceptive agent. The New England

25 Journal of Medicine, 316/4, 187-199].

Ebenso kann durch AG's die Implantation eines befruchteten Eies verhindert werden (Implantationshemmung);[6) Glassier A. et al. (1992): Mifepristone (RU 486) compared with high dose estrogen and progesterone for emergency postcoital contraception: New England Journal of Medicine, 8/15; 1041; 7) Puri CP. et al.

30 (1990): Effects of a progesterone antagonist, lilopristone , on induction of menstruation, inhibition of nidation, and termination of pregnancy in bonnet monkeys. Biology of Reproduction, 43, 437-443; 8) Ishwad PC et al. (1993): Treatment with a progesterone antagonist ZK 98 299 delays endometrial development without blocking ovulation in bonnet monkeys. Contraception, 48, 57-70; 9) Batista MC. et al. (1992):

35 Delayed endometrial maturation induced by daily administration of the antiprogesterin RU 486: A potential new contraceptive strategy. AM. J. Obstet. Gynecol. 167/1, 60-65].

AG's sollten wegen ihrer ovulations- [3), 4), 5)] oder implantationshemmenden Wirkung [6), 7), 8, 9)] als Kontrazeptiva einsetzbar sein. Die Verwendung von

kompetitiven Progesteronantagonisten in einer nicht-ovulationshemmenden sowie nicht-abortauslösenden Dosis zur Herstellung von oralen Kontrazeptiva ist in der internationalen Patentanmeldung WO-A 93/23020 beschrieben.

- 5 Außerdem haben für gynäkologische Anwendungen erste klinische Studien gezeigt, daß AG's für die Behandlung der Endometriose und des Leiomyomata uteri (Myom) angewendet werden können [10) Kettel LM. et al. (1991): Endocrine responses to long-term administration of the antiprogesterone RU 486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertility and Sterility*, 56/3, 402-407; 11) Kettel LM et al. (1993):
- 10 Long-term, low-dose RU486 in the treatment of endometriosis. Meeting of the Society of Gynecological Investigation 1993, Abstract S-136; 12) Murphy AA et al. (1993): Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterin RU486, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76/2, 513-517].
- 15 Die Befunde aus diesen Studien deuten aber auch darauf hin, daß es bei einer chronischen Behandlung mit AG's über den gesamten Menstruationszyklus, aber auch bei der Behandlung während bestimmter Zyklusphasen mit AG's, bedingt durch die Aufhebung der Progesteronwirkung während der Lutealphase des Cyclus, zu einer Verschiebung bzw. Verlängerung des Zyklus mit einem Ausbleiben der monatlichen Blutung (Amenorrhoe) bzw. abgeschwächten Menstruation kommen kann [8), 9),
- 20 10)].
- Die monatliche Blutung bedeutet jedoch einen natürlichen Schutz für das Endometrium. Im normalen Menstruationszyklus kommt es in der Follikelphase (Proliferationsphase) unter der Wirkung von Östrogenen zu einer Proliferation des Endometriums. Im Anschluß daran findet in der Lutealphase (Sekretionsphase) eine
- 25 durch Progesteron verursachte Wachstumsinhibition des Endometriums mit einer Umwandlung in ein sekretorisch aktives Endometrium statt. Am Ende dieser Phase kommt es zu der monatlichen Blutung des Endometriums, bei der Teile dieses Gewebes abgestoßen werden.
- Wird aber während einer Behandlung mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten
- 30 die Progesteronwirkung auf das Endometrium in der Lutealphase vollständig blockiert, so dominiert der proliferative Einfluß der Östrogene auf das Endometrium. Es kann dann neben dem Ausbleiben der Umwandlung in ein sekretorisches Endometrium und der damit fehlenden [10)] anschließenden Blutung (Induktion einer Amenorrhoe) bzw. einer abgeschwächten Blutung [8)] aufgrund des sogenannten "unopposed estrogen
- 35 effect" zu einer Dauerstimulation des Endometriums kommen [13a) Murphy AA et al. (1993): Endometrial effect of a long-term, low-dose administration of RU 486 in cycling women. Meeting of the Society of Gynecological Investigation 1993, Abstract S-138; 13b) Murphy A.A., Kettel L.M., Morales A.J., Roberts V., Parmely T., Yen

S.S.C. (1995) Endometrial effects of long-term low-dose administration of RU 486. Fertility Sterility. 63: 761-766].

- 5 Dies kann das Risiko einer Endometriumshyperplasie bzw. die Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen [14) Galle PC and McRae MA (1992): Amenorrhea and chronic anovulation. Finding and addressing the underlying cause. Postrad. Med., 92/2, 255-260; 15) Johansson ED. et al. (1981): Unopposed endogenous estrogens and the incidence of cancer in female reproductive organs. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 101, 17-20].

- 10 Trotz der wachstumsinhibierenden Wirkung des Progesteronantagonisten auf das Myom [12]) und die Endometriose [11]) kann es zu einer unerwünschten Stimulation des Epithels im Endometrium kommen [13]), möglicherweise verursacht durch den sogenannten "unopposed estrogen effect". Dies könnte für eine Langzeitbehandlung mit Progesteronantagonisten alleine unter Umständen ein Risiko (chronische
- 15 Stimulation → Risiko oder Entstehung eines Endometrium-Karzinoms) darstellen bzw. eine Präparateentwicklung verhindern.

- Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel für die angegebenen Indikationen bereitzustellen, welches die unter einer kontinuierlichen Behandlung
- 20 dieser Krankheiten mit kompetitiven Progesteronantagonisten auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B. persistierende Amenorrhoe, Endometriumshyperplasie etc., nicht, oder nur im geringem Maße aufweist, damit eine effizientere und sicherere Behandlung sowie eine bessere Zykluskontrolle gewährleistet sowie bei einer Langzeit-Behandlung eine Schutzfunktion auf das Endometrium
- 25 ausgeübt wird.

- Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäße Verwendung eines Produkt, enthaltend in Kombination in einer Verpackungseinheit, einzelne Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und einzelne Dosierungseinheiten eines
- 30 Gestagens zu dessen sequentieller, oraler Verabreichung, worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit, diesen in einer nicht-abortauslösenden Menge enthält, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des Leiomyomata uteri gelöst.
- Die Dosierung des kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei sowohl im
- 35 ovulations- als auch im nicht-ovulationshemmenden Bereich dieses Antagonisten liegen.

Durch die sequentielle Gabe eines Gestagens während der Behandlungspause mit dem kompetitiven Progesteronantagonisten wird das Endometrium transformiert und in ein sekretorisch aktives Endometrium umgewandelt.

- 5 Liegt in dem Kombinationsprodukt der kompetitive Progesteronantagonist in einer nicht ovulationshemmenden Dosis vor, interferiert dieser nicht mit der Ovulation. Bei Verwendung einer nicht-ovulationshemmenden Dosierung wird daher eine Beeinträchtigung des ovariellen Zyklus vermieden. Im Anschluß an eine AG-Gabe wird durch das Gestagen - entsprechend dem normalen Zyklus in der Luteal-Phase - das Endometrium für eine durch den nach der Gestagengabe wieder zur Verabreichung
10 kommenden Progesteronantagonisten induzierte Blutung vorbereitet (siehe Schema 1).

- Der Progesteronantagonist wirkt gemäß vorliegender Erfindung entweder aufgrund der Ovulationshemmung oder - bei Verwendung in einer nicht-ovulationshemmenden Dosierung- durch direkte Effekte am Zielgewebe (Endometrioseherd/Myom)
15 wachstumsinhibierend. Da es unter einer Behandlung mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten nicht zu einer vollständigen Suppression der Estrogene kommt, [die Spiegel sind vergleichbar mit denen in der mittleren Follikelphase (10)], wird im Anschluß an die AG-Behandlung durch ein Gestagen das Endometrium (entsprechend dem normalen Zyklus) umgewandelt und auf eine der natürlichen Regel-
20 Blutung entsprechende Blutung, die durch die fortgesetzte AG Behandlung induziert wird, vorbereitet.

- Daß eine Blutung durch kompetitive Progesteronantagonisten induziert werden kann, ist beschrieben [5]). Ebenso ist dies in Anwesenheit von Progesteron möglich [16]
25 Croxatto HB, Spitz IM, Salvatierra AM and Bardin CW (1985). The demonstration of the antiprogesterin effects of RU 486 when administered to the human during hCG-induced pseudopregnancy. In Baulieu EE. and Segal SJ (eds.). The Antiprogesterin Steroid RU486 and Human Fertility Control. Plenum Press, New York, pp 263-269]. Durch die sequentielle Behandlung mit dem Gestagen wird eine adäquate
30 Zykluskontrolle gewährleistet.

- Mit der vorgeschlagenen Zusammensetzung lassen sich die unerwünschten Wirkungen einer möglichen Monotherapie mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten (chronische Amenorrhoea und Stimulation des Endometriums) verhindern.
35 Durch eine Pause in der Behandlung mit dem kompetitiven Progesteronantagonisten von 2 bis 12, vorzugsweise 5-10 Tagen, in der ein Gestagen in einer wirksamen Dosis 2 bis 12, vorzugsweise 5 bis 10, Tage lang gegeben wird, wird das Endometrium auf eine Blutung vorbereitet (Transformation in ein sekretorisches Gewebe). Die anschließende weiterführende Behandlung mit einem kompetitiven

- Progesteronantagonisten simuliert den natürlichen Progesteronabfall (Progesteronblockade) und löst eine Menstruation aus, bei der Teile des Endometriums abgestoßen werden. Durch die regelmäßige tägliche Verabreichung eines Gestagens über einen bestimmten Zeitraum in einer wirksamen Dosis z.B. alle 28 Tage (Länge eines unbehandelten Zyklus) oder z.B. in Abständen, die 3 oder auch bis zu 6 normalen, unbehandelten Zyklen entsprechen, wird das Endometrium auf eine Blutungs-Induktion durch einen kompetitiven Progesteronantagonisten vorbereitet. Damit wird die Manifestierung einer anhaltenden Amenorrhoea oder eine durch die fehlende Umwandlung des Endometriums in der Lutealphase verursachte Endometriumshyperplasie, die unter einer chronischen alleinigen AG-Behandlung entstehen kann, verhindert und damit eine bessere Zykluskontrolle gewährleistet. Das Endometrium wird durch eine regelmäßige Induktion der Blutung (Simulation einer natürlichen Blutung) vor oben beschriebenen Effekten geschützt.
- 15 In den Schemata 1, 2 und 3 sind exemplarisch verschiedene Ausgestaltungsmöglichkeiten der Zusammensetzung dargestellt. Das sequentiell zum kompetitiven Progesteronantagonisten zur Verabreichung kommende Gestagen ist im erfindungsgemäß zu verwendenden Produkt vorzugsweise frühestens zur Verabreichung ab dem 15. Tag und insbesondere ab dem 18. Tag nach der ersten Gabe des kompetitiven Progesteronantagonisten vorgesehen. Die Anzahl der zu verabreichenden Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten sowie die Anzahl der anschließend täglich zu verabreichenden gestagenhaltigen Dosierungseinheiten kann so gewählt werden, daß die durch die Gestagengabe ausgelöste Menstruationsblutung zeitlich der Menstruationsblutung in einem unbehandelten Zyklus entspricht (Schema 1)).
- 25 Das erfindungsgemäß zu verwendende Kombinationsprodukt kann die sequentiell zum kompetitiven Progesteronantagonisten zu verabreichende Dosierungseinheiten des Gestagens auch so angeordnet enthalten, daß sie spätestens nach einer 6 mal 28tägigen (entspricht der Dauer von 6 normalen, unbehandelten Zyklen) Gabe des Progesteronantagonisten vorgesehen sind (Schema 3)).
- 30 Zwischen diesen beiden Grenzen (kompetitiver Progesteronantagonist über einen Zeitraum von 15 bzw. 6 mal 28 Tagen) sind alle denkbaren Fälle möglich, also z.B. 2 mal 28 Tage Gabe des kompetitiven Progesteronantagonisten, danach Gestagengabe. Als kompetitive Progesteronantagonisten gemäß vorliegender Erfindung kommen alle Verbindungen in Betracht, die selbst oder deren metabolische Produkte die Wirkung des Progesterons an dessen Rezeptor blockieren. Als typische Vertreter seien hier stellvertretend genannt:
- 35 11ß-((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17ß-hydroxy-17α-propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (RU-38486),

- 11 β -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on,
11 β -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 $\alpha\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9 (10),16-estradien-3-on,
- 5 11 β -p-Methoxyphenyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981), 361-382),
11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)-4,9 (10)-estradien-3-on (EP-A 0 190 759),
die 19, 11 β -überbrückte Steroide aus der EP-A-0 283 428,
- 10 die 10 β -H-Steroide aus der EP-A-0 404 283,
11 β -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston; EP-A-0 129 499);
11 β ,19-(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A-0 190 759);
- 15 11 β ,19-(4-(Cyanphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,
11 β ,19-(4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on (beide WO-A 93/23020);
6 α ,11 β ,17 β)-11(4-Dimethylaminophenyl)-6-methyl-4',5'-dihydrspiro[estra-4,9-dien-
- 20 17,2'(3'H)-furan]-3-on;
(11 β ,17 α)-11-(4-Acetylphenyl)-17,23-epoxy-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on;
7 β ,11 β ,17 β)-11(4-Dimethylaminophenyl)-7-methyl-4',5'-dihydrspiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on (alle US-A 4,386,085).
- 25 Diese Aufzählung ist nicht abschließend; auch andere in den genannten Veröffentlichungen beschriebene kompetitive Progesteronantagonisten sowie solche aus hier nicht genannten Veröffentlichungen sind geeignet.
Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung können die kompetitiven Progesteronantagonisten lokal, topisch, enteral, transdermal oder oder parenteral
- 30 appliziert werden.
Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik gebräuchlichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können.
- 35 Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen, Vaginalgels, Implantate, Vaginalringe oder transdermale Systeme wie Hautpflaster infrage.
Eine Dosierungseinheit enthält etwa 0,01 bis 100 mg 11 β -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston),

- 0,01 - 100 mg 11 β -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU 486) oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen kompetitiven Progesteronantagonisten.
- Erfolgt die Applikation des erfindungsgemäß zu verwendenden kompetitiven
- 5 Progesteronantagonisten durch ein Implantat, einen Vaginalring oder ein transdermales System, so müssen diese Applikationssysteme derart ausgebildet sein, daß die durch sie täglich freigesetzte Dosis des kompetitiven Progesteronantagonisten in diesem Bereich von 0,01 bis 100 mg 11 β -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on oder einer wirkequivalenten Dosis
- 10 eines anderen Progesteronantagonisten liegt.
- Einmalige Gabe soll auch bedeuten, daß bei Verwendung eines den kompetitiven Progesteronantagonisten kontinuierlich freisetzenden Applikationssystems 0,01 - 100 mg jeweils pro Tag freigesetzt werden.
- 15 Das zur Herstellung des Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des Leiomyomata uteri erfindungsgemäß zu verwendende Kombinationsprodukt sieht vorzugsweise die Applikation der einzelnen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten täglich vor, jedoch kann auch nur eine Applikation jeden zweiten oder jeden dritten Tag vorgesehen sein.
- 20 Das Kombinationsprodukt kann auch so aufgebaut sein, daß die Applikation der einzelnen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten alle 4 bis alle 10 Tage erfolgen soll.
- Die zeitlichen Abstände zwischen den Gaben der einzelnen Dosierungseinheiten sollen
- 25 dabei jeweils vorzugsweise konstant sein.
- Desweiteren kann das Kombinationsprodukt eine Applikation der jeweiligen Dosierungseinheiten des kompetitiven Progesteronantagonisten einmal pro Woche, jeweils am selben Wochentag, vorsehen.
- 30 Durch den wöchentlichen Applikationsrhythmus zum jeweils selben Wochentag ist eine hohe Einnahmesicherheit gewährleistet.
- Wirkequivalenter Dosismengen verschiedener kompetitiver Progesteronantagonisten werden im Test auf antigestagene Wirkung am Kaninchen (Aufhebung der
- 35 Endometriumstransformation) bestimmt.
- Als Gestagene kommen gemäß vorliegender Erfindung alle Verbindungen in Frage, die aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit zur Verwendung in oralen Kontrazeptiva geeignet sind. Eine Aufstellung derartiger Verbindungen findet sich bei B. Runnebaum

et al., "Female Contraception: Up-date and Trends", Springer-Verlag, Berlin, 1988, Seiten 64 - 90, 109 - 121, 122 - 128 und 129 - 140.

Bevorzugte Gestagene im Rahmen vorliegender Erfindung sind Gestoden, Progesteron, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Drospirenon

- 5 (Dihydrospirorenon), Norethisteron, Norethisteronacetat, Norgestimat, Desogestrel oder 3-Ketodesogestrel.

Das Gestagen liegt im Produkt gemäß vorliegender Erfindung in einer zur oralen Applikation geeigneten Dosierungsform vor, nämlich als Tablette, Dragée, Kapsel oder Pille.

- 10 Die Formulierung des Gestagens erfolgt dabei in einer zur Herrichtung von Gestagenen für die hormonale Kontrazeption analogen Weise unter Verwendung der hierfür üblichen Hilfsstoffe.

Eine tägliche Dosierungseinheit des Gestagens enthält dieses in einer Dosis von 0,06 - 6,0 mg Levonorgestrel, 0,2 - 20 mg Cyproteronacetat, 0,03 - 3,0 mg Gestoden

- 15 oder 0,02 - 2,0 mg Desogestrel oder eine zu diesen Dosierungen wirkequivalente Menge eines anderen Gestagens.

Zur Bestimmung wirkequivalenter Dosismengen verschiedener Gestagene wird nach bekannten Methoden vorgenommen; nähere Einzelheiten finden sich beispielsweise in den beiden Artikeln "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al.

- 20 in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 - 318 (1977) sowie "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in "Gynäkologie" 25: 231 - 240 (1992).

Beispiele:***Einmal pro 28-tägigem Zyklus mehrere Tage Gestagen:***

1)

5 /-----1. Zyklus-----/-----2.Zyklus-----/-----3.
 Zyklus-----/usw.

Tag:

Tag:

Tag:

1-----AG-----21 / 22-----P-----28 / 1-----AG-----21 / 22-----P-----28
 / 22-----P-----28

10

---> Blutung

---> Blutung

2)

Tag:

Tag:

Tag:

1-----AG-----23 / 24-----P-----28 / 1-----AG-----23 / 24-----P-----28
 / 24-----P-----28

15

---> Blutung

---> Blutung

Einmal nach drei Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) Gestagen für mehrere Tage:

3)

20

/-----1. Zyklus-----/-----2.Zyklus-----/-----3. Zyklus-----/

1-----AG-----28/1-----AG-----28/1-----AG-----28/ 1-----P-----
 10/11-----AG-----28 usw.

25

--->

Blutung

AG steht für "kompetitiver Progesteronantagonist" und P für "Gestagen"

Patentansprüche

- 1) Verwendung eines Produkts, enthaltend in Kombination einzelne
5 Dosierungseinheiten eines kompetitiven Progesteronantagonisten und einzelne
Dosierungseinheiten eines Gestagens zu dessen sequentieller, oraler Verabreichung,
worin jede einzelne, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende
Dosierungseinheit, diesen in einer nicht-abortauslösenden Menge enthält, zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose oder des
10 Leiomyomata uteri.
- 2) Verwendung eines Produktes nach Anspruch 1, worin jede einzelne, den
kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltende Dosierungseinheit zur einmal
täglichen bis zur einmal wöchentlichen Applikation vorgesehen ist.
15
- 3) Verwendung eines Produktes nach Anspruch 2, worin die Dosierungseinheiten des
kompetitiven Progesteronantagonisten zur einmal täglichen Applikation vorgesehen
sind.
- 20 4) Verwendung eines Produktes nach Anspruch 2, worin die Dosierungseinheiten des
kompetitiven Progesteronantagonisten zur einmal wöchentlichen Applikation
vorgesehen sind.
- 5) Verwendung eines Produktes nach Anspruch 1, worin die Dosierungseinheiten des
25 Gestagens zur täglichen Applikation an aufeinanderfolgenden Tagen vorgesehen sind.
- 6) Verwendung eines Produkts nach Anspruch 5, worin 2 bis 12 Dosierungseinheiten
des Gestagens enthalten sind.
- 30 7) Verwendung eines Produkts nach Anspruch 6, worin die Dosierungseinheiten des
Gestagens sequentiell ab Tag 15 oder einem späteren Tag nach der ersten
vorgesehenen Dosierungseinheit des kompetitiven Progesteronantagonist enthalten
sind.
- 35 8) Verwendung eines Produkts nach Anspruch 6, worin die Dosierungseinheiten des
Gestagens sequentiell ab Tag 18 oder einem späteren Tag nach der ersten
vorgesehenen Dosierungseinheit des kompetitiven Progesteronantagonist enthalten
sind.

- 9) Verwendung eines Produkts nach Anspruch 6, worin die Dosierungseinheiten des Gestagens ab Tag 21 oder 22 enthalten sind.
- 10) Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die den
- 5 kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltenden Dosierungseinheiten mindestens eine Verbindung aus der
- 11 β -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (RU-38486),
- 11 β -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -propinyl-4,9 (10)-
- 10 estradien-3-on,
- 11 β -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -propinyl-D-homo-4,9 (10),16-estradien-3-on,
- 11 β -p-Methoxyphenyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-4,9 (10)-estradien-3-on,
- 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)-4,9 (10)-estradien-3-on,
- 15 die 19, 11 β -überbrückten Steroide aus der EP-A-0 283 428,
- die 10 β -H-Steroide aus der EP-A-0 404 283,
- 11 β -[(4-Dimethylamino)phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston),
- 11 β ,19-(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-
- 20 estradien-3-on,
- 11 β ,19-(4-(Cyanphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,
- 11 β ,19-(4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on,
- 25 6 α ,11 β ,17 β)-11(4-Dimethylaminophenyl)-6-methyl-4',5'-dihydrspiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on;
- (11 β ,17 α)-11-(4-Acetylphenyl)-17,23-epoxy-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on;
- 7 β ,11 β ,17 β)-11(4-Dimethylaminophenyl)-7-methyl-4',5'-dihydrspiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on
- 30 umfassenden Gruppe enthalten.
- 11) Verwendung eines Produkts nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin in jeder einzelnen, den kompetitiven Progesteronantagonisten enthaltenden Dosierungseinheit, dieser in einer Menge von 0,01 bis 100 mg 11 β -[(4-
- 35 Dimethylamino)phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on (Onapriston), 0,01 - 100 mg 11 β -((4-N,N-Dimethylamino)-phenyl)-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-4,9 (10)-estradien-3-on (RU 486) oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen kompetitiven Progesteronantagonisten enthalten ist.

- 12) Verwendung eines Produkts nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die das Gestagen enthaltenden Dosierungseinheiten mindestens eine Verbindung aus der Gestoden, Progesteron, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Drospirenol (Dihydrospirorenon), Norethisteron, Norethisteronacetat, Norgestimat, 5 Desogestrel, 3-Ketodesogestrel oder ein anderes künstliches oder natürliches Gestagen umfassenden Gruppe enthalten.
- 13) Verwendung eines Produkts nach einem der vorstehenden Ansprüche, worin in jeder einzelnen, das Gestagen enthaltenden Dosierungseinheit, dieses in einer Menge 10 von 0,06 - 6,0 mg Levonorgestrel, 0,2 - 20 mg Cyproteronacetat, 0,03 - 3,0 mg Gestoden oder 0,02 - 2,0 mg Desogestrel oder einer wirkequivalenten Menge eines anderen Gestagens enthalten ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/02998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/565 A61K31/57 //(A61K31/565, 31:565, 31:70, 31:56),
(A61K31/57, 31:565, 31:70, 31:56)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY, vol. 100, no. 11, November 1993 BRITAIN, pages P977-P978, SMITH S.K. 'The regulation of fibroid growth: time for a re-think?' see page 977, right column, last line - page 978, left column, line 10 ---	1-13
Y	THE TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 127, no. 2, 1979 JAPAN, pages 119-122, TAKESHI YOSHIDA ET AL 'Effect of Sex Steroid Hormones on the Serum Prolactin Concentration' see abstract --- -/--	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 1995

Date of mailing of the international search report

16.01.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No
PCT/EP 95/02998

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GYNECOL OBSTET INVEST, vol. 30, 1990 SCHWEIZ, pages 44-47, ELSIMAR M. COUTINHO 'Treatment of Large Fibroids with High Doses of Gestrinone' see abstract	1-13
Y	--- M. TAUSK ET AL 'Pharmakologie der Hormone' 1986 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART, NEW YORK, 4. AUFLAGE see page 144	1-13
A	--- EP-A-0 310 541 (SCHERING AG) 5 April 1989 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/02998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0310541	05-04-89	DE-A- 3733478	13-04-89
		AT-T- 106730	15-06-94
		AU-B- 2332188	20-04-89
		AU-B- 2332288	08-06-89
		CA-A- 1330039	07-06-94
		CA-A- 1329126	03-05-94
		DE-D- 3850026	06-07-95
		DE-A- 3876582	21-01-93
		EP-A- 0310542	05-04-89
		ES-T- 2053795	01-08-94
		ES-T- 2055745	01-09-94
		JP-A- 1106823	24-04-89
		JP-A- 1106822	24-04-89
		US-A- 4888331	19-12-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: ☐ als Aktenzeichen

PCT/EP 95/02998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K31/565 A61K31/57 //(A61K31/565, 31:565, 31:70, 31:56),
 (A61K31/57, 31:565, 31:70, 31:56)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY, Bd. 100, Nr. 11, November 1993 BRITAIN, Seiten P977-P978, SMITH S.K. 'The regulation of fibroid growth: time for a re-think?' siehe Seite 977, rechte Spalte, letzte Zeile - Seite 978, linke Spalte, Zeile 10 ---	1-13
Y	THE TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, Bd. 127, Nr. 2, 1979 JAPAN, Seiten 119-122, TAKESHI YOSHIDA ET AL 'Effect of Sex Steroid Hormones on the Serum Prolactin Concentration' siehe Zusammenfassung --- -/-	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|--|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nabeliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--|---|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Dezember 1995

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

16.01.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herrera, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internv. Aktenzeichen

PCT/EP 95/02998

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GYNECOL OBSTET INVEST, Bd. 30, 1990 SCHWEIZ, Seiten 44-47, ELSIMAR M. COUTINHO 'Treatment of Large Fibroids with High Doses of Gestrinone' siehe Zusammenfassung ---	1-13
Y	M. TAUSK ET AL 'Pharmakologie der Hormone' 1986, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, NEW YORK, 4. AUFLAGE siehe Seite 144 ---	1-13
A	EP-A-0 310 541 (SCHERING AG) 5.April 1989 -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02998

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0310541	05-04-89	DE-A- 3733478	13-04-89
		AT-T- 106730	15-06-94
		AU-B- 2332188	20-04-89
		AU-B- 2332288	08-06-89
		CA-A- 1330039	07-06-94
		CA-A- 1329126	03-05-94
		DE-D- 3850026	06-07-95
		DE-A- 3876582	21-01-93
		EP-A- 0310542	05-04-89
		ES-T- 2053795	01-08-94
		ES-T- 2055745	01-09-94
		JP-A- 1106823	24-04-89
		JP-A- 1106822	24-04-89
		US-A- 4888331	19-12-89